

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1938-1939

Série U, N° 26

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES DÉRIVÉS DES ACIDES α CÉTONIQUES
EN SÉRIE ALIPHATIQUE

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée

PAR

André GODFRIN

JURY

MM. BOUGAULT.
DELABY.
CHARONNAT.

CAHORS

IMPRIMERIE TYPOGRAPHIQUE A. COUESLANT
(personnel intéressé)

1939

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1938-1939

Série U, N° 26

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES DÉRIVÉS DES ACIDES α CÉTONIQUES
EN SÉRIE ALIPHATIQUE

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée

PAR

André GODFRIN

JURY { MM. BOUGAULT.
DELABY.
CHARONNAT.

CAHORS

IMPRIMERIE TYPOGRAPHIQUE A. COUESLANT
(personnel intéressé)

1939



Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. DAMIENS, *Doyen*, O. ✱, 🌿 I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, 🌿 I. Membre de l'Institut.
H. J. LIONNET, *Secrétaire*, 🌿 I.

PROFESSEURS

MM. LEBEAU, O. ✱, 🌿 I, Membre de l'Institut.	Pharmacie chimique.
GORIS, O. ✱, 🌿 I.	Pharmacie galénique.
DAMIENS, O. ✱, 🌿 I, Doyen	Chimie minérale.
HERISSEY, O. ✱, 🌿 I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, 🌿 I.	Chimie organique.
LUTZ, ✱, 🌿 I.	Cryptogamie et Microbio- logie.
FABRE, ✱, 🌿 I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, 🌿 I.	Zoologie.
DELABY, ✱, 🌿 I.	Chimie analytique.
PICON, ✱, 🌿 I.	Physique.
MASCRE, 🌿 I.	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
BACH, 🌿 I.	Botanique générale.

Doyens honoraires : MM. RADAIS, O. ✱, 🌿 I. — GUÉRIN, O. ✱, 🌿 I.

Professeurs honoraires :

MM. BÉHAL, G. O. ✱, 🌿 I, et DELÉPINE, O. ✱, 🌿 I, Membres de l'Institut,
PERROT, C. ✱, 🌿 I, COUTIERE, O. ✱, 🌿 I, BOUGAULT, O. ✱, 🌿 I.
et TASSILLY, O. ✱, 🌿 I.

MAITRES DE CONFÉRENCES

MM. FLEURY, 🌿 I.	Hydrologie et Hygiène.
BEDÉL, 🌿 I.	Minéralogie, Législation et Déontologie pharma- ceutiques.
REGNIER, 🌿 I.	Parasitologie.
CHARONNAT, 🌿 I.	Chimie et Pharmacie chi- mique.
JANOT.	Pharmacie galénique et biologie végétale.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DOMANGE, trav. pratiques de 1 ^{re} année.	Chimie générale et phar- maceutique.
GAUTIER, 🌿 A. trav. pr. de 2 ^e et 3 ^e année.	Chimie analytique.
PARIS.	Micrographie.
CORRIEZ.	Physique.
VALLETTE, 🌿 A.	Microbiologie.
GUILLOT, travaux pratiques de 4 ^e année.	Chimie biologique, Bro- matologie et Pharmacie chimique.

Bibliothécaire en chef : M. GARNIER, 🌿 A.

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR BOUGAULT

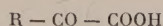
*Qui m'a guidé dans l'accomplissement de
ce travail.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage
de mon respectueux dévouement et de ma
vive gratitude.*

A MES PARENTS

INTRODUCTION

Les acides α cétoniques ou homopyruviques répondent à la formule générale :



et constituent une série organique des plus intéressantes, par la variété des produits dont ils permettent la préparation.

L'existence d'une fonction acide et d'une fonction cétone dans la molécule de ces corps permet tout d'abord l'obtention de dérivés nombreux se rapportant aux principaux types suivants :

A. Dérivés de la fonction acide :

Esters d'acides α cétoniques.

Sels minéraux et organiques d'acides α cétoniques.

B. Dérivés de la fonction cétone :

Hydrazones simples ou substituées.

Semicarbazones ou thiosemicarbazones.

Oximes.

C. Dérivés de la fonction acide et de la fonction cétone :

Hydrazones, semicarbazones, thiosemicarbazones ou oximes d'esters d'acides α cétoniques.

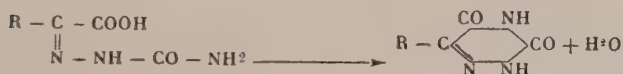
Certains parmi ces dérivés sont intéressants, non seulement par eux-mêmes, mais aussi et surtout, parce qu'ils constituent, soit de remarquables auxiliaires de synthèse, soit de précieux agents d'identification.

Au cours de notre travail, nous nous sommes uniquement occupé des dérivés cétoniques en tant qu'agents de synthèse et nous avons employé dans ce but : les oximes, les semicarbazones, les thiosemicarbazones des acides α cétoniques ou de leurs esters.

*
**

Les travaux de M. Bougault (1) ont montré que :

1° Si l'on traite par la soude diluée, en observant certaines précautions, une semicarbazone d'acide α cétonique, on obtient généralement un corps à noyau hétérocyclique qui est une dioxytriazine. Cette réaction s'écrit :



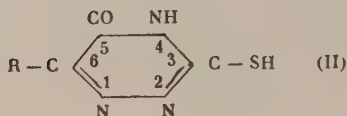
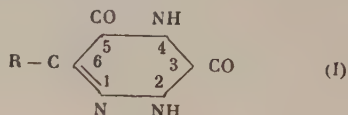
2° Si l'on traite par la soude diluée une thiosemicarbazone d'acide α cétonique, on a jusqu'ici toujours obtenu un corps à noyau hétérocyclique qui est cette fois une sulfoxytriazine.



Ces dioxytriazines et sulfoxytriazines possèdent plusieurs isomères de position, suivant la place qu'occupent respectivement les atomes d'azote et de carbone. Dans toutes celles étudiées au cours de ce travail :

Les atomes d'azote sont en	1-2-4.
Les atomes de soufre ou d'oxygène en	3-5.
Les atomes de carbone en	3-5-6.
Le radical R est toujours fixé sur le carbone.	6.

Les schémas représentatifs de ces deux séries de composés sont les suivants :



On remarquera que le schéma (I) qui correspond aux dioxytriazines est écrit sous forme cétonique et que le schéma relatif aux sulfoxytriazines (II) est mis sous forme énolique. Les observations de M. Bougault ont montré que cette manière d'écrire est la seule correcte parce que seule elle rend compte exactement des propriétés de ces deux séries de corps (2).

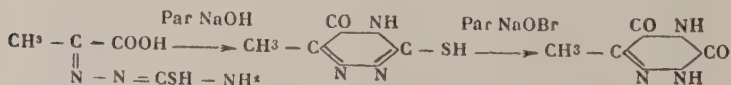
Toutes les thiosemicarbazones que M. Bougault ou ses collaborateurs ont traitées par la soude ont fourni les sulfoxytriazines attendues. Par contre, toutes les semicarbazones n'ont pas donné naissance aux dioxytriazines correspondantes. C'est ainsi que la semicarbazone de l'acide pyruvique résiste à toute tentative de déshydratation.

La réaction :



qui donnerait naissance à la méthyldioxytriazine, ne s'effectue pas. Pour préparer cette dernière, M. Bougault et L. Daniel (3) ont oxydé dans des conditions bien déterminées la méthylsulfoxytriazine qui résulte de la déshydratation par la soude diluée de la thiosemicarbazone de l'acide pyruvique.

Nous pouvons schématiser ainsi cette préparation :



L'impossibilité à laquelle on se heurte dans ce cas était-elle due au fait que l'acide pyruvique est le premier terme des acides α cétoniques ? Était-elle due à ce que les semicarbazones d'acides homopyruviques en série aliphatique ne se comportent pas, vis-à-vis de la soude, de la même manière que les semicarbazones d'acides homopyruviques appartenant à la série aromatique ?

Il y avait là deux questions que sur les conseils de M. Bougault nous avons entrepris d'éclaircir.

Notre travail a donc consisté essentiellement, d'une part à préparer des semicarbazones et des thiosemicarbazones d'acides α cétoniques de la série aliphatique, et d'autre part à étudier la manière dont se comportaient les produits obtenus vis-à-vis de la soude. Accessoirement, nous avons été conduit à décrire certains produits qui n'avaient pas encore été préparés.

Pour exposer nos recherches, nous avons adopté le plan suivant :

INTRODUCTION.

PREMIÈRE PARTIE :

A) Partie théorique.

B) Partie expérimentale.

CHAPITRE I

De quelques matières premières { Acétylacétate d'éthyle.
Carbures halogénés.
Thiosemicarbazide.

CHAPITRE II

Préparation d'oximes d'acides α cétoniques ou de leurs esters.

- a) L'acétylacétate d'éthyle sodé.
- b) Esters β cétoniques α substitués.
- c) Oximes d'acides α cétoniques.

CHAPITRE III

- A) Passage des oximes aux semi- et thiosemicarbazones
- B) Description des nouveaux produits obtenus.

DEUXIÈME PARTIE :

A) Action de la soude sur les nouvelles thiosemicarbazones préparées au cours de ce travail : obtention de quelques nouvelles sulfoxytriazines.

Ethylsulfoxytriazine.
Propylsulfoxytriazine.
Butylsulfoxytriazine.
Isobutylsulfoxytriazine.

B) Action des sels métalliques sur les sulfoxytriazines.

TROISIÈME PARTIE :

Action de la soude sur les semicarbazones correspondantes. Préparation de quelques nouvelles dioxytriazines par voie indirecte.

Ethyldioxytriazine.
Butyldioxytriazine.
Isobutyldioxytriazine.

CONCLUSIONS.

Avant de passer à l'exposé de nos recherches, qu'il nous soit permis d'exprimer à M. le Professeur Bougault toute notre reconnaissance. Nous le remercions tout d'abord de l'honneur qu'il nous a fait en nous admettant au nombre de ses élèves, mais aussi de la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner pendant notre séjour au Laboratoire, et dont il nous donne une nouvelle preuve aujourd'hui en acceptant de présider cette Thèse.

Nous remercions bien vivement M. le Professeur Delaby et M. Charonnat, Maître de conférences, d'avoir consenti à faire partie du jury de cette Thèse. Nous les prions de croire à notre profonde gratitude.

En maintes circonstances, nous avons eu recours à la complaisance de M. Cattelain, soit pour connaître la meilleure manière de conduire un dosage, soit pour la traduction de textes écrits en allemand, la connaissance de cette langue nous faisant défaut. Nous sommes très heureux de le remercier ici.

Mlle Pinguet et notre ami Garnot, spécialisés dans les dosages d'azote par microanalyse, ont bien voulu en effectuer quelques-uns pour vérifier la composition de

certaines produits préparés au cours de ce travail. Nous les remercions bien vivement des services qu'ils nous ont ainsi rendus.

Nous ne saurions enfin oublier les moments passés au Laboratoire en compagnie de camarades sympathiques, dont l'obligeance nous a rendu à certaines heures la tâche plus aisée.

PREMIERE PARTIE

A. Partie théorique

Pour effectuer la préparation des dioxytriazines et des sulfoxytriazines, il nous fallait tout d'abord obtenir les semicarbazones et thiosemicarbazones correspondantes des acides α cétoniques de la série aliphatique.

On prépare une semicarbazone d'acide α cétonique :

1° Soit en ajoutant à la solution aqueuse de cet acide quelques cristaux de chlorhydrate de semicarbazide ; et dans la plupart des cas, la précipitation de la semicarbazone suit immédiatement la dissolution du chlorhydrate.

2° Soit en additionnant la solution aqueuse de cet acide de quelques gouttes d'un réactif composé comme suit, et dont la formule a été indiquée par Zelinsky (4) :

Chlorhydrate de semicarbazide	20 grammes.
Acétate de potassium	20 »
Eau distillée	60 »

Après quelques temps de contact on acidule par HCl, ce qui provoque la précipitation de la semicarbazone.

La technique à employer pour l'obtention d'une thiosemicarbazone est identique, on remplace seulement le chlorhydrate de semicarbazide par celui de thiosemicarbazide.

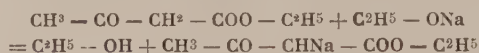
Ces procédés, d'ailleurs simples, supposent toutefois que l'on a à sa disposition les acides α cétoniques eux-

mêmes. Or, l'obtention de tels acides est chose assez laborieuse, surtout pour les termes à bas poids moléculaires.

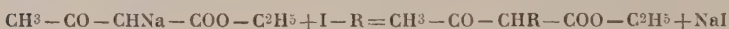
Aussi avons-nous tourné la difficulté en partant non pas des acides α cétoniques, mais de leurs oximes, très faciles à préparer en suivant le procédé indiqué par Locquin (5).

Pour plus de clarté, nous résumons brièvement les divers stades de la préparation de ces oximes :

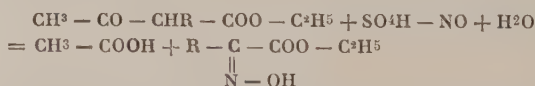
1° L'acétylacétate d'éthyle traité par l'éthylate de sodium fournit la sodacétylacétate d'éthyle :



2° Par chauffage de ce sodacétylacétate d'éthyle avec un iodure d'alcyle, on obtient un acétylacétate substitué ou autrement dit un ester β cétonique α substitué :

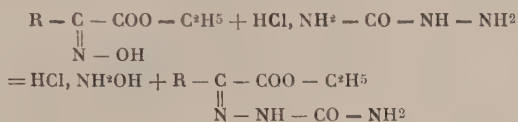


3° Les esters β cétoniques α substitués ainsi obtenus permettent de passer aux esters isonitrosés ou oximes d'esters d'acides α cétoniques. Il suffit pour cela de dissoudre les esters β cétoniques α substitués dans SO^4H^2 à -5° ou -10° , d'ajouter peu à peu à la solution la quantité équimoléculaire de sulfate acide de nitrosyle, la température restant toujours inférieure à 0° , de verser ensuite le tout sur de la glace pilée, d'extraire l'oxime à l'éther et enfin de rectifier dans le vide le produit ainsi obtenu, cet ensemble de manipulations pouvant se résumer de la façon suivante :



Les oximes d'acides α cétoniques ou d'esters d'acides α cétoniques étant, du moins pour les termes étudiés jusqu'ici, plus solubles dans les solvants usuels que les semicarbazones et les thiosemicarbazones correspondantes, nous avons pensé qu'en faisant réagir le chlorhydrate de semicarbazide ou de thiosemicarbazide sur la solu-

tion aqueuse de ces oximes, nous pourrions opérer la double décomposition suivante :



et obtenir ainsi les semicarbazones ou les thiosemicarbazones sans avoir à isoler préalablement les acides α cétoniques.

L'expérience a confirmé cette manière de voir, et nous avons pu préparer de cette façon les semicarbazones et les thiosemicarbazones qui nous étaient nécessaires.

Nous décrirons dans la partie expérimentale les précautions à observer pour réussir ces réactions.

B. Partie expérimentale

CHAPITRE PREMIER

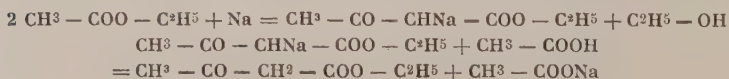
Avant d'exposer la préparation et les principales propriétés des semicarbazones et des thiosemicarbazones, qui ont fait l'objet d'une partie de nos recherches, nous dirons quelques mots de certaines matières premières que nous avons utilisées. Ce sont :

L'acétylacétate d'éthyle.
Les dérivés iodés des carbures.
La thiosemicarbazide.

L'ACÉTYLACÉTATE D'ÉTHYLE

Il est avantageux, pour préparer ce corps, de suivre la technique indiquée selon K. H. Inglis et K. C. Roberts dans « Synthèses Organiques » (6).

Les réactions principales qui se produisent au cours de cette préparation peuvent se schématiser ainsi :



On prend :

Acétate d'éthyle pur	500 cc.
Sodium	50 gr.

L'acétate d'éthyle ne doit pas du tout contenir d'eau, et ne pas renfermer plus de 2 à 3 % d'alcool.

On place l'acétate dans un ballon de deux litres, puis on file dans celui-ci les 50 grammes de sodium. On munit

le ballon d'un réfrigérant ascendant, et on démarre la réaction en chauffant au bain-marie. Celle-ci ne tarde pas à devenir très vive, on la calme en retirant le B.M. On termine enfin la dissolution du sodium en mettant de nouveau le ballon au B.M.

Cette dissolution peut exiger une heure à une heure et demie. Lorsqu'elle est complète, on refroidit le ballon et on acidule son contenu avec :

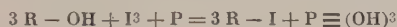
Acide acétique à 50 0/0 275 cc.

L'éther se sépare. Parfois, afin d'aider cette séparation, il est nécessaire d'ajouter du chlorure de sodium. Au moyen d'une ampoule à décantation, on recueille la couche éthérée, que l'on sèche sur chlorure de calcium fondu.

Au bout de quelque temps, on filtre et on distille sous vide en recueillant la partie passant à 76°-80° sous 18 mm. de Hg. Le rendement de l'opération atteint à peine 30 % du rendement théorique.

DÉRIVÉS IODÉS DES CARBURES

La technique que nous avons utilisée est celle décrite par Marquis (7) ; elle consiste à faire réagir l'iode et le phosphore rouge sur les alcools, suivant l'équation :



On place dans un ballon de 500 cc. :

Phosphore rouge lavé et séché 10 gr.
Alcool à halogéner 80 cc.

On ajoute par petites portions :

Iode finement pulvérisé 100 gr. env.
(La quantité est variable suivant le poids moléculaire de l'alcool).

en plongeant de temps en temps le ballon dans l'eau froide, pour modérer la réaction qui, surtout avec les alcools à bas poids moléculaires, est assez brutale.

On munit le ballon d'un réfrigérant ascendant et on chauffe d'autant plus longtemps que la molécule de l'alcool traité est plus lourde. Une heure suffit pour l'alcool éthylique, plusieurs heures sont nécessaires pour les

alcools supérieurs. Le chauffage se fait avec une petite flamme de manière à entretenir une ébullition très douce.

Quand la réaction est terminée, on refroidit le ballon, on y adapte un réfrigérant descendant et on distille. On recueille le distillat sous l'eau, qui dissout l'alcool non combiné. L'iodure tombe au fond. On termine la distillation en se servant seulement de la flamme éclairante.

Au moyen d'une ampoule à décantation, on recueille l'iodure que l'on lave à la soude diluée, pour dissoudre l'iode entraîné, puis à l'eau. On sèche sur chlorure de calcium fondu pendant quelques jours, puis on rectifie.

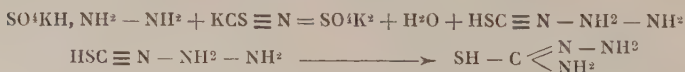
Les rendements sont bons, et nous avons ainsi préparé :

L'iodure d'éthyle bouillant à ..	72° sous 760 mm. de Hg.
» de propyle	102°
» d'isobutyle	120°
» de butyle	130°

LA THIOSEMICARBAZIDE

Pour la préparer, nous avons utilisé le procédé décrit par Freund et Imgart (8), modifié avantageusement par Freund et Schander (9) et auquel M. Bougault et L. Daniel ont apporté quelques modifications de détail.

Le principe de cette préparation consiste à faire réagir le sulfate double d'hydrazine et de potassium sur le sulfocyanure de potassium pour obtenir le sulfocyanure d'hydrazine qui, chauffé vers sa température de décomposition, se tautomérise en thiosemicarbazide :



On verse sur 50 grammes de sulfate d'hydrazine 200 cc. d'eau. On fait dissoudre et l'on ajoute 38 gr. 5 de bicarbonate de potassium pur. Par perte d'anhydride carbonique, il se forme du sulfate d'hydrazine et de potassium très soluble. On ajoute 40 grammes de sulfocyanate de potassium et on fait bouillir pendant quinze minutes, puis on verse 200 à 300 cc. d'alcool bouillant pour précipiter le sulfate de potassium qui s'est formé. On laisse reposer douze heures puis on filtre sur büch-

ner, le filtrat contient le sulfocyanure d'hydrazine. On distille l'alcool et l'on chauffe à feu nu le résidu de la distillation dans une capsule, en remuant très vivement jusqu'à ce que la masse sirupeuse commence à bouillonner. On doit cesser le chauffage dès la production de vapeurs bleutées, qui sont l'indice d'un commencement de décomposition ; si d'ailleurs celle-ci devient trop rapide, on l'arrête immédiatement par addition d'eau froide. On laisse refroidir la capsule et la masse sirupeuse ne tarde pas à se prendre en une bouillie de cristaux. On filtre par succion énergique et le filtrat qui contient encore du sulfocyanate d'hydrazine est de nouveau évaporé en sirop. On peut répéter jusqu'à six ou sept fois l'opération, ce qui fournit environ 25 grammes de thiosemicarbazide.

Les premières opérations fournissent un produit qu'il suffira de purifier par simple cristallisation dans l'eau ; les dernières donnent un produit par trop impur, qu'il est indispensable de purifier comme suit : on triture au mortier les cristaux avec de l'acide chlorhydrique de façon à former une pâte que l'on reprend par quatre fois son volume d'eau. On filtre pour séparer les impuretés qui ne se dissolvent pas, puis on précipite le chlorhydrate de thiosemicarbazide qui s'est formé, par addition d'acide chlorhydrique concentré qui ne le dissout pas.

CHAPITRE II

Ces quelques matières premières une fois obtenues, nous avons abordé la préparation des esters d'oximes d'acides α cétoniques, dont nous avons déjà dit un mot dans la partie théorique.

Nous allons maintenant décrire la préparation :

- a) De l'acétylacétate d'éthyle sodé.
- b) Des esters β cétoniques α substitués.
- c) Des oximes d'esters d'acides α cétoniques.

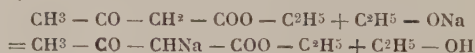
a) L'ACÉTYLACÉTATE D'ÉTHYLE SODÉ

Le mode opératoire suivant nous a semblé le meilleur et nous a toujours fourni de bons résultats. On prend :

Sodium bien décapé	23 gr.
Alcool absolu	250 cc.

On projette le sodium par petits fragments dans l'alcool que l'on a placé préalablement dans un ballon à deux tubulures ; l'une sert de passage aux fragments de sodium et doit être rebouchée après chaque addition, l'autre est reliée à un réfrigérant à reflux. Quand tout le sodium a été introduit, il est nécessaire de chauffer au bain-marie le ballon dans lequel on opère la réaction, car celle-ci devient très lente sur la fin.

Quand la dissolution du sodium est complète, on laisse refroidir le ballon, et l'on verse son contenu encore tiède dans 160 grammes d'acétylacétate d'éthyle refroidis énergiquement au moyen d'un mélange de glace et de sel. On agite, et on abandonne le mélange dans un ballon bien bouché à la température ordinaire. L'acétylacétate d'éthyle sodé se forme suivant l'équation :



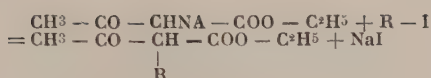
Il est inutile de séparer l'alcool qui se régénère ainsi et c'est le mélange obtenu que l'on utilise pour la suite des opérations.

b) ESTERS β CÉTONIQUES α SUBSTITUÉS

Dans des bouteilles à parois très résistantes (Locquin conseille de prendre des bouteilles à sodas), on place le mélange suivant :

Acétylacétate d'éthyle sodé	1 molécule.
Carbure halogéné	1 molécule.

On bouche soigneusement au moyen de bons bouchons paraffinés pour éviter toute trace d'humidité. On ficelle fortement ces bouchons et on porte les bouteilles au bain-marie d'eau salée. On chauffe en moyenne 10 heures. La réaction générale :



s'opère dans ces conditions.

Nous avons ainsi substitué les radicaux :

Ethyle.
Propyle.
Butyle.
Isobutyle.

Pour isoler les esters β cétoniques obtenus au cours de ces réactions :

1° On sépare, par filtration à la trompe, l'iodure de sodium qui a précipité en partie.

2° On chasse l'alcool du filtrat par distillation au bain de sel.

3° Le résidu refroidi est dissous dans deux fois son volume d'éther, puis on lave cet éther :

a) A l'eau, pour dissoudre l'iodure de sodium qui a précipité de nouveau au moment de la dissolution dans l'éther.

b) A l'hyposulfite de sodium pour enlever l'iode qui provient d'une décomposition partielle du carbure halogéné au cours du chauffage.

c) Au carbonate de soude pour neutraliser le milieu.

d) De nouveau à l'eau pour ôter à l'éther les sels qu'il a dissous au cours des opérations précédentes.

La solution étherée est alors séchée sur chlorure de calcium puis soumise à une distillation fractionnée dans le vide. On recueille successivement :

de l'éther mélangé d'alcool ;
de l'acétylacétate n'ayant pas réagi ;
l'ester cétonique lui-même.

Locquin a donné (10) un ensemble de précautions à observer scrupuleusement pour obtenir des rendements satisfaisants. Il n'est pas inutile de les rappeler ici sommairement :

1° Employer de l'alcool rigoureusement absolu.

2° Si l'on emploie l'acétylacétate d'éthyle, opérer avec de l'éthylate de sodium et non avec du méthylate de sodium, sous peine de substitution de radicaux alcooliques entre eux.

3° Verser par petites portions, en évitant un échauffement trop brusque, l'alcoolate de sodium dans l'acétylacétate et non vice-versa.

4° La rectification de l'ester β cétonique doit avoir lieu sous pression aussi réduite que possible.

c) OXIMES D'ESTERS D'ACIDES α CÉTONIQUES

Nous avons suivi pour les préparer la technique indiquée par Locquin (5), technique à laquelle nous avons fait subir quelques modifications, de détail, étant donné le but que nous nous proposons. On prend :

Ester β cétonique α substitué	1 molécule.
Sulfate acide de nitrosyle	1 molécule.

On dissout tout d'abord l'ester cétonique dans deux fois son poids d'acide sulfurique pur. Cette dissolution devant se faire à une température inférieure à 0°, nous avons utilisé le dispositif suivant : on place l'acide sulfurique dans un ballon entouré d'un mélange réfrigérant (glace et sel marin). On brasse par agitation mécanique et lorsque la température est descendue aux environs de -10° , on verse goutte à goutte l'ester β cétonique au moyen d'une ampoule à brome tout en continuant l'agitation.

Ensuite, on ajoute de la même manière les cristaux de sulfate de nitrosyle, que l'on aura préalablement fait dissoudre dans deux fois leur poids d'acide sulfurique concentré. Quand cette seconde addition est terminée, on verse immédiatement le contenu du ballon sur de la glace pilée : l'oxime cristallise généralement aussitôt.

Au lieu d'extraire à l'éther, et de rectifier dans le vide le produit obtenu comme le conseille Locquin, nous avons toujours préféré séparer l'oxime par filtration sur plaque de Büchner. On rince ensuite au moyen d'eau distillée glacée puis après un essorage sérieux, on achève

de sécher le produit entre quelques doubles de papier filtre.

Nous avons de cette manière préparé les oximes :

Du méthylpyruvate d'éthyle.
De l'éthylpyruvate d'éthyle.
Du propylpyruvate d'éthyle.
De l'isopropylpyruvate.

Ces oximes ont déjà été préparées et décrites par Locquin. Mais obtenus de cette manière, les esters oximes peuvent contenir une proportion plus ou moins grande de l'acide oxime correspondant. On purifie, si besoin est, en dissolvant l'ester oxime dans de l'éther que l'on lave ensuite au carbonate de sodium à 20 %, puis à l'eau ; on chasse l'éther par distillation et cette fois on obtient l'ester oxime rigoureusement pur.

CHAPITRE III

a) PRÉPARATION DES SEMICARBAZONES ET THIOSEMICARBAZONES

Si dans une solution aqueuse d'oxime du méthylpyruvate d'éthyle, on dissout quelques cristaux de chlorhydrate de semicarbazide, on obtient au bout de quelques heures, ou d'une journée au plus, des cristaux qui présentent les caractères suivants :

1° Outre le carbone et l'hydrogène, ils contiennent de l'azote et du soufre.

2° Ils sont peu solubles dans l'eau et les solvants usuels.

3° Ils se décomposent à leur température de fusion.

Ce sont là trois propriétés principales des thiosemicarbazones.

Enfin, le point de fusion qui n'est ni celui de la thiosemicarbazide, ni celui de son chlorhydrate, n'est pas sensiblement changé après purification au moyen de divers solvants.

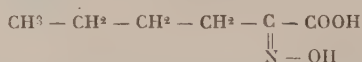
De même, si au lieu de dissoudre du chlorhydrate de thiosemicarbazide on emploie celui de semicarbazide, on obtient des cristaux :

1° Renfermant cette fois de l'azote mais pas de soufre.

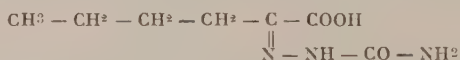
2° Peu solubles dans l'eau et les solvants ordinaires.

3° Se décomposant à leur température de fusion qui n'est ni celle de l'oxime, ni celle de la semicarbazide, ni de son chlorhydrate.

Nous avons alors fait réagir le chlorhydrate de semicarbazide sur l'acide oxime propylpyruvique de formule :



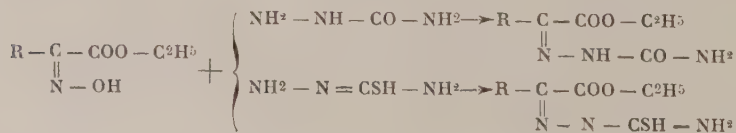
et nous avons obtenu la semicarbazone correspondante :



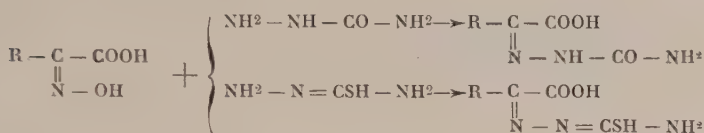
fondant avec décomposition à 195°-200° comme l'avait déjà indiqué Locquin.

A la suite de ces expériences, nous avons reconnu qu'il est possible de passer d'une oxime à la semi ou la thiosemicarbazone correspondante, et ce, avec des rendements satisfaisants.

Une restriction cependant s'impose. Les acides α cétoniques à bas poids moléculaires donnent des esters oximes solubles dans l'eau, ce qui permet l'obtention d'esters semi ou thiosemicarbazones. A partir du terme en C⁶, les esters oximes ne sont plus suffisamment solubles pour permettre les réactions :



et l'on doit alors les saponifier préalablement pour obtenir les acides oximes plus solubles, qui réagissent suivant les schémas :



Après plusieurs essais, nous avons adopté la méthode et les proportions suivantes :

Ester oxime d'acide α cétonique ou oxime	
d'acide α cétonique	1 molécule.
Chlorhydrate de semicarbazide ou de	
thiosemicarbazide	1 molécule.
Eau distillée	Q.S. pour dissoudre.

On pulvérise finement l'oxime au mortier, on ajoute quelques gouttes d'eau et d'acide acétique pour former une pâte épaisse que l'on triture bien, on ajoute 100 cc. d'eau peu à peu tout en continuant à triturer, puis on laisse déposer l'oxime, qui ne se dissout pas totalement dans ces conditions. On décante sur un filtre, et l'oxime non dissoute est de nouveau triturée au mortier avec 100 cc. d'eau, on décante comme précédemment et l'on répète ce traitement jusqu'à complète dissolution.

Les oximes étant relativement peu solubles dans l'eau, il faut au minimum plusieurs litres d'eau pour dissoudre une molécule-gramme. On ajoute le chlorhydrate de semicarbazide ou de thiosemicarbazide aux liqueurs précédentes que l'on a réunies ; et leur dissolution est très rapide. Puis on filtre de nouveau pour obtenir un liquide bien limpide, auquel on ajoute alors de l'acide chlorhydrique dans la proportion de 1 cc. par litre.

Au bout d'un certain temps, qui peut varier de quinze minutes à plusieurs heures, le liquide primitivement clair se trouble et de petits cristaux commencent à se déposer au fond du vase dans lequel on opère. Puis les cristaux augmentent de volume tandis que le liquide surnageant se clarifie. Au bout de quelques jours, la cristallisation est totale. On sépare les cristaux par filtration sur plaque de Büchner.

Nous avons préparé de cette manière les semicarbazones et les thiosemicarbazones :

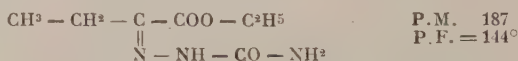
Du méthylpyruvate d'éthyle.
De l'éthylpyruvate.
De l'acide propylpyruvique.
De l'acide isopropylpyruvique.

Ces quatre thiosemicarbazones et la semicarbazone du méthylpyruvate d'éthyle n'avaient pas encore été préparées. Leurs propriétés sont d'ailleurs sensiblement les mêmes que celles des semicarbazones et des thiosemicarbazones d'acides α cétoniques déjà connues.

Le chapitre suivant sera consacré à la description sommaire de ces produits.

b) DESCRIPTION DE QUELQUES NOUVELLES SEMICARBAZONES ET THIOSEMICARBAZONES

Semicarbazone du méthylpyruvate d'éthyle



Cette semicarbazone se prépare aisément en faisant réagir le chlorhydrate de semicarbazide sur l'oxime pure du méthylpyruvate d'éthyle, dans les conditions précédemment indiquées. La solubilité de l'ester oxime est d'environ 10 grammes par litre d'eau, celle de la semicarbazone étant approximativement dix fois moindre, la cristallisation de cette dernière est relativement rapide. Il n'est pas rare de constater une opalescence marquée du liquide réactionnel dans les quelques minutes qui suivent la dissolution du chlorhydrate de semicarbazide, aussi la filtration qui suit immédiatement cette opération doit être effectuée promptement.

Au bout de vingt-quatre heures, la réaction est complètement terminée, on sépare les cristaux par filtration puis on les soumet à une purification.

Purification. — Celle-ci s'effectue de la façon suivante: on dissout le produit brut dans la plus petite quantité possible d'alcool bouillant. On filtre rapidement, après avoir chauffé entonnoir et filtre à l'eau chaude. Le récipient dans lequel s'écoule le filtrat est placé dans un vase contenant de l'eau à 50°, puis on abandonne le tout au refroidissement. On obtient de cette manière de belles aiguilles blanches.

On peut aussi réaliser une bonne purification en lavant simplement à l'éther le produit brut, 100 cc. d'éther dissolvent à peine 0 gr. 10 de semicarbazone. En opérant de cette façon, la perte de produit est minime.

Propriétés. — Ce produit se présente sous forme d'aiguilles blanches, anhydres et fusibles à 144° avec décomposition.

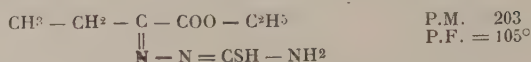
La solubilité dans l'eau froide est faible et voisine de 1 % à 20°, la solubilité à chaud est très supérieure: un gramme de produit se dissolvant dans moins de 20 cc. d'eau. La solubilité dans l'alcool froid, supérieure à la solubilité dans l'eau, est cependant faible: 1 % environ à 20°; la solubilité à chaud est considérable. L'acétone à froid et à chaud est le meilleur dissolvant que nous ayons rencontré.

Les solubilités dans l'éther, la benzine, le chloroforme, l'éther de pétrole sont ou très faibles ou nulles. La dissolution dans les alcalis concentrés ou les acides concentrés est très rapide; il ne s'agit plus, il est vrai, de solution physique, mais de réaction chimique. Dans le premier cas, il y a saponification du groupement « ester » et l'on obtient le sel de sodium ou de potassium de la semicarbazone de l'acide méthylpyruvique, sel qui est très soluble. Dans le second cas il y a destruction de la molécule. En solution aqueuse, la semicarbazone du méthylpyruvate d'éthyle:

1° Donne un faible précipité cailleboté jaune pâle avec les sels de mercure.

2° Ne donne aucun précipité avec les sels de cuivre, ce qui la distingue de la thiosemicarbazone correspondante.

Thiosemicarbazone du méthylpyruvate d'éthyle



En faisant agir le chlorhydrate de thiosemicarbazide sur l'oxime pure du méthylpyruvate d'éthyle, on obtient cette thiosemicarbazone avec de bons rendements. Le mode opératoire est celui précédemment décrit, et la cristallisation demande seulement vingt-quatre heures pour être complète.

Purification. — Pour purifier le produit brut, nous avons mis à profit la grosse différence qui existe entre ses solubilités dans l'eau et dans l'acétone. On fait dissoudre 5 grammes de thiosemicarbazone dans 15 cc. d'acétone, la solution est complète en quelques instants. On filtre sur un tout petit filtre, puis on ajoute au filtrat 200 cc. d'eau ; la thiosemicarbazone, très peu soluble dans l'eau, précipite et cristallise sous forme de fines paillettes.

Propriétés. — Celles-ci sont d'un blanc crème, anhydres et fusibles vers 105° avec décomposition.

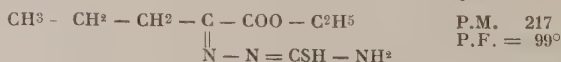
Leur solubilité dans l'eau à 20° est faible ; très voisine de celle du méthylpyruvate d'éthyle, par contre elle est très différente de celle-ci dans divers solvants organiques et c'est cette remarque qui nous a fourni un procédé commode pour purifier notre produit.

Le dosage d'azote dans les thiosemicarbazones n'étant pas réalisable par le procédé de Kjeldahl, nous avons eu recours à la méthode de Dumas, qui nous a fourni les chiffres suivants :

Poids de substance brûlée : 0,159 g.

	<i>Calculé</i>	<i>Trouvé</i>
Azote pour cent	20,68	20,20

Thiosemicarbazone de l'éthylpyruvate d'éthyle

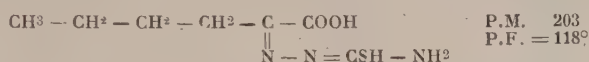


Cette thiosemicarbazone se prépare sans précautions spéciales en traitant l'oxime pure de l'éthylpyruvate d'éthyle par le chlorhydrate de thiosemicarbazide. On recueille les cristaux qui sont déposés au bout de qua-

rante-huit heures, puis on les purifie par dissolution dans l'alcool chaud puis refroidissement.

Ce sont des aiguilles prismatiques, d'un jaune très pâle, fusibles à 99° avec décomposition.

Thiosemicarbazone de l'acide propylpyruvique normal



On part de l'oxime du propylpyruvate d'éthyle, mais cette oxime étant peu soluble dans l'eau, on commence par la saponifier en vue d'obtenir l'oxime de l'acide propylpyruvique, qui est plus soluble. Cette saponification s'opère aisément en plaçant dans un ballon de 200 cc. :

Oxime du propylpyruvate d'éthyle	10 gr.
Lessive de soude pure	20 cc.
Eau distillée	100 cc.

On chauffe deux heures à reflux en entretenant une ébullition modérée. Au bout de ce temps, on laisse refroidir le ballon puis on acidule la liqueur préalablement filtrée avec de l'acide chlorhydrique, ce qui, étant donné la faible quantité d'eau, précipite la majeure partie de l'acide oxime ; on recueille cette portion par filtration sur plaque de Büchner et on extrait le reste dans le filtrat au moyen d'éther.

Cet acide oxime, en solution aqueuse, traité par le chlorhydrate de thiosemicarbazide, conduit à la thiosemicarbazone de l'acide propylpyruvique.

Après purification dans l'alcool, on obtient des cristaux jaune pâle, qui sont fusibles à 118° avec décomposition. Ces cristaux sont insolubles dans l'eau froide ainsi que dans l'éther ; plus solubles dans l'alcool, très solubles dans l'acétone.

Par acidimétrie, nous avons déterminé le poids moléculaire de ce composé. Voici le résultat d'une expérience :

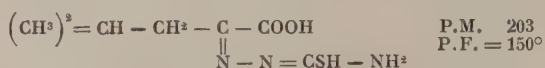
Prise d'essai : 0,1765 g.

Soude N/10 employée pour la neutralisation : 8 cc. 5.

$$\text{P.M.} = \frac{0,1765 \times 10.000}{8,5} = 203,5$$

Le poids moléculaire théorique est de 203.

Thiosemicarbazone de l'acide isopropylpyruvique



En saponifiant l'oxime de l'isopropylpyruvate d'éthyle, dont nous avons d'autre part décrit le mode de préparation, on obtient l'acide oxime isopropylpyruvique. Celui-ci, traité dans les conditions habituelles par le chlorhydrate de thiosemicarbazide, fournit la thiosemicarbazone de l'acide isopropylpyruvique.

Ce produit est constitué par des cristaux analogues à ceux de son isomère, et doués de propriétés identiques. Le point de fusion diffère notablement, il est de 150° .

DEUXIEME PARTIE

A. Action de la soude diluée sur les nouvelles thiosemicarbazones obtenues au cours de ce travail

Ainsi que nous l'avons déjà signalé dans notre introduction, les recherches de M. Bougault ont prouvé que :

1° Les semicarbazones d'acides α cétoniques traitées par la soude diluée conduisent à l'obtention de dioxytriazines.

2° Les thiosemicarbazones de ces mêmes acides fournissent dans des conditions sensiblement identiques les sulfoxytriazines.

Les réactions qui aboutissent à la production de dioxytriazines étant moins générales et plus difficiles à conduire que celles qui engendrent les sulfoxytriazines, c'est par l'étude de ces dernières que nous avons commencé.

PRÉPARATION DES SULFOXYTRIAZINES

On peut effectuer cette préparation soit à chaud, soit à froid.

Préparation à chaud. — Dans une fiole d'Erlenmeyer de 200 cc., on introduit 5 grammes de la thiosemicarba-

zone à déshydrater, on ajoute 80 cc. d'eau distillée pour délayer, puis on ajoute goutte à goutte de la lessive de soude à 25 % pour neutraliser, en présence de phtaléine du phénol. On ajoute ensuite 1 cc. de lessive de soude pure.

On adapte à la fiole un réfrigérant constitué par un simple tube de verre de un mètre de long environ. On porte la fiole au bain-marie bouillant pendant trois heures. Au bout de ce temps, on laisse refroidir le contenu de la fiole puis on acidule par l'acide acétique, ce qui provoque la précipitation de la sulfoxytriazine.

Le schéma représentant la réaction est le suivant :



Préparation à froid. — On délaye comme précédemment 5 grammes de thiosemicarbazone dans 80 cc. d'eau distillée, puis on neutralise à la soude à 25 % en présence de phénol-phthaléine ; on ajoute alors un excès de 5 cc. de lessive de soude pure.

La réaction est ici beaucoup plus lente, elle exige quarante-huit heures pour être complète. Quand elle est terminée, on acidule par l'acide acétique, et la sulfoxytriazine précipite.

La déshydratation conduite à froid fournit généralement des produits plus blancs que ceux obtenus lorsque l'opération est menée à chaud, surtout pour les termes à bas poids moléculaires.

Purification. — Deux procédés sont également recommandables :

1° On dissout le produit brut qui est le plus souvent d'une pureté déjà très grande, dans de la soude à 1/10°, on filtre puis on reprécipite par addition d'acide acétique, que l'on ajoute goutte à goutte ; on doit prendre garde en effet à ne pas ajouter trop de ce dernier, car même dilué il dissout les sulfoxytriazines de façon appréciable.

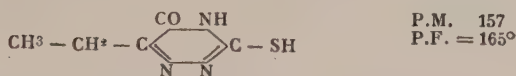
2° On dissout le produit brut dans la quantité minima d'eau bouillante, on filtre après avoir chauffé filtre et entonnoir à l'eau bouillante également. Par refroidissement lent, la sulfoxytriazine cristallise généralement en belles paillettes.

Nous avons, de cette façon, préparé les quatre sulfoxytriazines :

Ethylsulfoxytriazine.
Propylsulfoxytriazine.
Butylsulfoxytriazine.
Isobutylsulfoxytriazine.

que nous allons successivement examiner. Nous ne décrivons pas l'isopropylsulfoxytriazine, la préparation de l'oxime de l'acide diméthylpyruvique, qui sert ici de matière première, s'effectuant avec des rendements trop faibles.

ETHYLSULFOXYTRIAZINE



Nous sommes parti, pour obtenir cette sulfoxytriazine, de la thiosemicarbazone du méthylpyruvate d'éthyle, dont nous avons d'autre part donné la préparation et la description. La saponification de ce composé à froid par les alcalis étant très rapide, on peut pratiquement le neutraliser avec de la soude à 25 % et en présence de phénol-phtaléine exactement comme s'il s'agissait de la thiosemicarbazone de l'acide méthylpyruvique lui-même.

Propriétés. — Après purification, on obtient des paillettes blanches fusibles à 165°. Le point de fusion demeure inchangé après plusieurs fusions et refroidissements successifs, ce qui montre la stabilité de ce composé vis-à-vis de la chaleur. Ce caractère avait été déjà constaté par L. Daniel, qui écrit à ce sujet : « La chaleur n'altère ni les dioxytriazines ni les sulfoxytriazines, c'est un caractère essentiel qui permet de les distinguer

des semicarbazones et des thiosemicarbazones correspondantes qui, nous l'avons déjà fait remarquer, se décomposent à leur température de fusion. »

L'éthylsulfoxytriazine est légèrement soluble dans l'eau. Elle est très soluble dans l'eau chaude, d'où elle recrystallise par refroidissement. Elle est soluble dans l'alcool, l'éther et l'acétone, peu soluble dans le chloroforme et la benzine.

Elle a des propriétés acides faibles et se dissout rapidement dans les solutions aqueuses d'alcalis, d'où elle reprécipite sous l'action d'un acide relativement faible comme l'acide acétique. Son homologue inférieur : la méthylsulfoxytriazine, ne précipite de ses solutions alcalines que sous l'action d'un acide plus ionisé, l'acide chlorhydrique par exemple.

Bien que sa molécule renferme un groupement — SH, on n'obtient pas de coloration violette avec le nitroprusiate de sodium et la soude, ou l'ammoniaque.

Avec les sels des métaux lourds : cuivre, argent, mercure, elle donne des précipités, propriété que L. Daniel avait déjà signalée.

Pour nous assurer que le corps obtenu correspondait bien à la formule indiquée plus haut, nous avons :

1° *Opéré le dosage de l'azote par la méthode de Dumas :*

Poids de substance brûlée : 0,135 g.		
	<i>Calculé</i>	<i>Trouvé</i>
Azote pour cent	26,74	26,38

2° *Calculé le poids moléculaire par acidimétrie.* — Les sulfoxytriazines se comportent comme monoacides vis-à-vis de la soude et en présence de phénol-phtaléine :

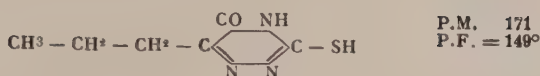
Prise d'essai	0,126 g.
Soude N/10 consommée	8 cc.

$$P.M. = \frac{0,126 \times 10.000}{8} = 157,5$$

Prise d'essai	0,143 g.
Soude N/10 consommée	9 cc.

$$P.M. = \frac{0,143 \times 10.000}{9} = 158,8$$

PROPYLSULFOXYTRIAZINE



Nous avons obtenu cette sulfoxytriazine en traitant par la soude diluée la thiosemicarbazone de l'éthylpyruvate d'éthyle, dont nous avons indiqué la préparation dans la première partie de ce travail. La saponification de cet ester par la soude à 25 % est aussi rapide que celle de son homologue inférieur : le méthylpyruvate d'éthyle.

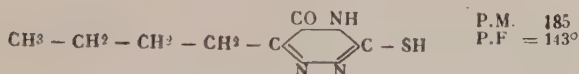
La déshydratation conduite à froid et à chaud nous a fourni des produits identiques.

Propriétés. — Alors que la méthylsulfoxytriazine et l'éthylsulfoxytriazine cristallisent facilement en belles paillettes, la propylsulfoxytriazine s'obtient en tout petits cristaux.

Les solubilités sont sensiblement les mêmes que celles de l'éthylsulfoxytriazine. Le poids moléculaire déterminé par acidimétrie nous a donné les chiffres suivants :

Prise d'essai	0,1344 g.
Soude consommée exprimée en soude N/10	7 cc. 8
$\text{P.M.} = \frac{0,1344 \times 10.000}{7,8} = 172,3$	

BUTYLSULFOXYTRIAZINE



La thiosemicarbazone de l'acide propylpyruvique, préparée comme nous l'avons précédemment indiqué, sert de point de départ pour l'obtention de cette sulfoxytriazine. Préparée à chaud ou à froid, nous avons toujours eu un produit d'une grande blancheur.

Propriétés. — Ce corps constitue de belles paillettes blanches, fusibles sans décomposition à 143°, qui sont peu solubles dans l'eau froide, plus solubles dans l'eau bouillante ; solubles dans l'alcool à 95°, l'acétone, l'acide

acétique ; insolubles dans la benzine, l'éther de pétrole, le sulfure de carbone.

Le poids moléculaire déterminé par acidimétrie nous a fourni des chiffres très voisins des chiffres théoriques. Voici une expérience :

Prise d'essai	0,145 g.
Soude N/10 consommée	6 cc. 2.

$$\text{P.M.} = \frac{0,145 \times 10.000}{6,2} = 186,2$$

ISOBUTYLSULFOXYTRIAZINE



On l'obtient en traitant par la soude diluée la thio-semicarbazone de l'acide isopropylpyruvique.

Elle cristallise par refroidissement de sa solution aqueuse saturée à chaud, en belles paillettes blanches identiques à celles de son isomère : la butylsulfoxytriazine, dont aucune propriété essentielle ne la distingue, si ce n'est le point de fusion qui est de 182° .

B. Action des sels métalliques sur les sulfoxytriazines

Neuberg et Niemann (11), en 1902, et plus récemment V. Harlay (12), en 1935, ont étudié l'action de divers sels métalliques sur les thiosemicarbazones d'aldéhydes et de cétones, et obtenu ainsi des combinaisons variées, le plus souvent bien cristallisées. Les sulfoxytriazines possédant un groupement —SH comme les thiosemicarbazones, nous avons cherché à obtenir des combinaisons analogues à celles décrites par ces auteurs.

Nous avons, dans ce but, fait successivement réagir sur quelques sulfoxytriazines des solutions de différents sels métalliques. Nous avons reconnu que l'action de ces réactifs est qualitativement la même, que l'on s'adresse à des sulfoxytriazines à bas poids moléculaire, à poids moléculaire plus élevé, ou même à des sulfoxytriazines appartenant à la série aromatique.

Aussi, afin de faire une étude plus complète, tant au point de vue qualitatif qu'au point de vue quantitatif, nous avons utilisé la méthylsulfoxytriazine, très facile à obtenir en quantités un tant soit peu importantes en suivant la méthode indiquée par L. Daniel (3).

Une solution aqueuse de méthylsulfoxytriazine à environ 0,50 % donne des précipités avec les cations suivants :

Cu, Ag, Pb, Hg, Cd

L'action des sels de cuivre a plus spécialement retenu notre attention et nous l'avons étudiée au double point de vue qualitatif et quantitatif.

A) ETUDE QUALITATIVE

Lorsqu'à une solution aqueuse de méthylsulfoxytriazine on ajoute goutte à goutte une solution d'un sel de cuivre : sulfate, acétate, nitrate ou même chlorure, la solution se trouble aussitôt. Puis au bout de quelques instants, un précipité jaune pâle se dépose. Cette réaction est très sensible puisqu'elle est encore positive, même en employant le sulfate de cuivre en solution à 1/20.000°.

Si l'on ajoute ces mêmes sels de cuivre à la solution de méthylsulfoxytriazine exactement neutralisée à la soude, on obtient non plus un louche, mais un précipité noir et gélatineux. Celui-ci se décolore rapidement et se transforme en une gelée jaune d'or transparente. Peu à peu, cette dernière se liquéfie et un précipité jaune pâle, identique au précédent, prend naissance. En laissant ces produits en contact durant 24 heures, la précipitation est complète et le précipité d'aspect caséux est surmonté d'un liquide très légèrement opalescent.

Ces précipités sont très peu solubles dans l'eau, l'alcool, l'acide acétique, à chaud et à froid, mais communiquent cependant à ces solvants une très légère coloration jaune.

Ils se dissolvent en très petite quantité dans les acides chlorhydrique, sulfurique, nitrique à 1/10°, si l'on porte quelques instants à l'ébullition les deux premiers solutés on ne change pas sensiblement leur couleur ; le soluté nitrique, au contraire, chauffé même légèrement, se colore en bleu tandis que se dégagent des vapeurs nitreuses.

Mis en suspension dans l'ammoniaque pure, celle-ci ne se colore pas en bleu, même après plusieurs jours, ce qui laisse supposer qu'il s'agit d'une combinaison cuivreuse, peu oxydable d'ailleurs puisque l'on peut chauffer le mélange à l'air et l'abandonner longtemps à lui-même, sans qu'une coloration sensible se manifeste.

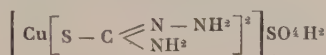
Mis en suspension dans de l'eau oxygénée à 12 volumes, ils communiquent rapidement à cette dernière une coloration verte.

Ils peuvent être chauffés à 120° pendant plusieurs heures sans s'altérer. Chauffés avec précaution dans une

capsule, au delà de 250°, on constate que la masse charbonne et laisse dégager des vapeurs. On peut condenser celles-ci au moyen d'un verre de montre placé sur la capsule et l'on constate après refroidissement que le verre de montre s'est couvert de cristaux de la sulfoxytriazine, primitivement combinée au cuivre.

Enfin, d'aspect caséeux lorsqu'ils viennent d'être préparés, ils présentent une structure microcristalline lorsqu'ils ont été lavés puis séchés.

A la suite des travaux de V. Harlay (12), qui a décrit des combinaisons du type suivant :



il était légitime de penser que ces composés possédaient une formule analogue dans laquelle les deux molécules de thiosemicarbazide étaient remplacées par deux molécules d'une sulfoxytriazine.

La suite de nos recherches a montré qu'il n'en était rien, pour les raisons suivantes :

1° La coloration des combinaisons formées à partir d'une sulfoxytriazine déterminée est toujours la même, que l'on s'adresse pour l'obtenir au chlorure, au sulfate, au nitrate, ou même à l'acétate de cuivre. Les combinaisons décrites par V. Harlay possèdent en effet des colorations variables avec le sel de cuivre employé.

2° Si l'on délaye dans de l'eau distillée un gramme de l'une quelconque de ces combinaisons et que l'on fasse passer un courant lent et prolongé d'hydrogène sulfuré à 40° environ, on précipitera tout le cuivre à l'état de sulfure ; si l'on filtre pour séparer celui-ci, jamais le filtrat ne fournit les réactions des acides chlorhydrique, nitrique ou acétique. De plus, ce filtrat évaporé dans le vide sulfurique, par exemple, redonne uniquement et dans un grand état de pureté la sulfoxytriazine, qui était combinée avec le sel de cuivre.

Il était donc plus simple de penser que ces combinaisons étaient des sels de cuivre de sulfoxytriazines. Sels cuivreux ou cuivriques ? L'absence de coloration bleue, lorsqu'on les met en suspension dans l'ammoniaque,

nous incitait déjà à penser qu'il s'agissait d'un sel cuivreux. Le dosage du cuivre que nous allons étudier au paragraphe suivant a confirmé cette manière de voir.

B) ETUDE QUANTITATIVE

Méthode analytique. — Nous avons commencé par préparer une certaine quantité de combinaison : Cuivre-méthylsulfoxytriazine des trois façons suivantes :

1° Addition à une quantité donnée de méthylsulfoxytriazine d'une solution de SO^4Cu en excès.

2° Addition à une quantité donnée de méthylsulfoxytriazine d'une solution de $(\text{CH}^3\text{COO})^2\text{Cu}$ en excès.

3° Addition à une quantité donnée du sel de sodium de la méthylsulfoxytriazine d'une solution de SO^4Cu en excès.

Dans ces trois cas, les produits ont été laissés en contact pendant 24 heures, puis les précipités obtenus recueillis sur creusets de Gooch, lavés soigneusement à l'eau distillée, et séchés à l'étuve à 110° pendant 3 heures.

Nous avons dosé le cuivre, par calcination d'une quantité exactement pesée de chacun de ces précipités, puis par pesée de l'oxyde de cuivre formé. Voici les détails d'un de ces dosages :

Prise d'essai.....	0,126 g.	
Poids de CuO	0,0476 g.	
Poids de Cu correspondant.	0,0476	$\times \frac{79,5}{63,5} = 0,038 \text{ g.}$

Ce qui fournit une proportion de 30,5 % de Cu. D'autres analyses nous ont fourni des chiffres équivalents. Un sel cuivreux qui aurait la formule $\text{C}^4\text{H}^4\text{ON}^3\text{SCu}$ exigerait une proportion de 30,90 % et un sel cuivrique, une proportion de 22 %.

Méthode synthétique. — Nous avons tout d'abord pensé à exécuter les opérations suivantes :

1° A des quantités connues d'un sel de cuivre, ajouter un excès d'une solution de méthylsulfoxytriazine, peser après lavage et dessiccation le précipité obtenu.

2° A des quantités connues de méthylsulfoxytriazine, ajouter un excès de sel de cuivre en solution, puis laver, sécher et peser le précipité obtenu.

En exécutant ces deux opérations, les écarts constatés entre les poids obtenus et les poids théoriques correspondant à la formation intégrale du composé $C^4H^4ON^3SCu$ atteignent et dépassent 20 %. De plus, dans le premier cas, on constate que, quel que soit l'excès de méthylsulfoxytriazine employé, on ne parvient jamais à décolorer complètement le sel de cuivre.

Si l'on examine de près la manière dont se comportent les substances mises en réaction, on comprend aisément les anomalies mentionnées plus haut. Lorsqu'on ajoute la solution de sulfate de cuivre à la solution de méthylsulfoxytriazine, le mélange est sensiblement neutre, la méthylsulfoxytriazine ne possédant qu'une acidité très faible. Après quelques secondes de contact, la précipitation commence et si l'on admet que le sel formé est un sel cuivreux — et les dosages précédemment cités nous y autorisent — au fur et à mesure que la précipitation progresse, il se libère de l'acide sulfurique, qui diminue sa vitesse et même l'arrête complètement pour une certaine concentration.

L'action empêchante de l'acide sulfurique ou même de l'acide acétique peut être mise en évidence de la façon suivante : on place dans un tube à essais 5 cc. de solution de SO^4Cu à 5 %, on ajoute une goutte d'acide sulfurique ou acétique pur et quelques centimètres cubes d'une solution saturée de méthylsulfoxytriazine. Aucun précipité ne se forme dans ces conditions.

Aussi, pour réaliser la synthèse de notre composé cuivreux, nous avons eu recours à l'artifice suivant : à une quantité connue d'un sel de cuivre, on ajoute un excès du sel de sodium de la méthylsulfoxytriazine. On recueille le précipité formé sur creuset de Gooch, on sèche et on pèse. En opérant de cette façon, on obtient des chiffres théoriques. Il n'y a plus en effet d'acide sulfurique libre, si par exemple on a utilisé le sulfate de cuivre, et la précipitation est intégrale. Voici les résultats obtenus à la suite de quelques expériences ainsi conduites,

Poids de cuivre employé	Poids du précipité	
	Calculé pour $C^4H^4ON^3SCu$	Trouvé
0,0254 g.	0,0822 g.	0,0835 g.
»	»	0,0830 g.
»	»	0,0795 g.

Nous avons acquis une certitude plus grande encore, quant à la nature cuivreuse de ces sels, en faisant agir sur les sulfoxytriazines, non plus les sels cuivriques, mais les sels cuivreux, le chlorure cuivreux par exemple. On procède pour y arriver de la manière suivante : on dissout à chaud deux grammes de méthylsulfoxytriazine dans 100 cc. d'eau, on porte à l'ébullition, on ajoute 1 cc. d'acide chlorhydrique pur, puis de l'oxyde cuivreux récemment précipité. Il faut ajouter environ 0 gr. 75 d'oxyde. Celui-ci disparaît rapidement tandis que se forme un précipité jaune pâle. En étudiant ce dernier, on constate qu'il est identique à ceux dont nous avons précédemment indiqué la préparation.

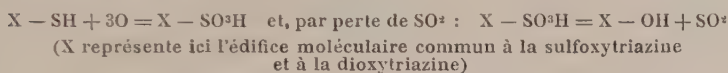
Enfin, nous représenterons ces composés au moyen de leur formule brute, plusieurs formules développées pouvant être proposées, mais n'ayant pas encore de raisons suffisantes de fixer notre choix.

C) ETUDE DU MÉCANISME DE CES RÉACTIONS

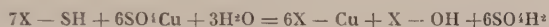
Dans les paragraphes qui précèdent, nous n'avons donné aucune équation pour représenter l'action des sels de cuivre sur les sulfoxytriazines. Il nous manque en effet une donnée pour écrire correctement une telle équation. Les sels de cuivre se comportent comme des oxydants ; ils oxydent la sulfoxytriazine utilisée et de cuivriques qu'ils étaient, ils passent à l'état cuivreux, puis l'ion cuivreux se combine à la sulfoxytriazine non encore oxydée et fournit les combinaisons que nous venons de décrire. Nous avons donc d'une part la réduction des sels de cuivre qui aboutit à la formation de composés cuivreux, et d'autre part l'oxydation concomitante des sulfoxytriazines.

Que fournissent dans ces conditions les sulfoxytriazines ? L. Daniel (3) a montré que l'oxydation des sulfoxytriazines par l'hypobromite de sodium conduit aux

dioxytriazines. Comme nous rappellerons dans le chapitre suivant consacré aux dioxytriazines le mécanisme détaillé de cette oxydation, nous le schématiserons simplement ici par les équations :



Il était légitime de penser que le cuivre oxydait de façon analogue les sulfoxytriazines, et que l'on pouvait écrire :



Sur les conseils de M. Bougault, nous avons entrepris de vérifier si les choses se passent bien ainsi. La technique employée fut la suivante. On prend deux grammes de benzylsulfoxytriazine, que l'on délaie dans 100 cc. d'eau ; on ajoute une quantité d'ammoniaque suffisante pour dissoudre complètement le produit. Puis on ajoute un excès d'acétate de cuivre en solution à 5 %. La combinaison cuivreuse de la benzylsulfoxytriazine commence aussitôt à précipiter. Le milieu s'acidifiant au fur et à mesure que la réaction progresse, on ajoute un excès d'ammoniaque pour neutraliser cette acidité. On abandonne la réaction quelques jours à elle-même à la température ordinaire. Pour s'assurer que la réaction est totale, on sépare par succion énergique le précipité cuivreux et le filtrat coloré en bleu par l'excès de cuivre et d'ammoniaque ne doit plus se troubler ultérieurement.

Ce filtrat qui ne contient sûrement plus de sulfoxytriazine peut contenir le composé $X-SO^3H$ dans lequel X représente le squelette commun à la benzylsulfoxytriazine et à la benzyldioxytriazine. Ce composé serait naturellement à l'état de sel d'ammonium. Il suffit, pour contrôler l'exactitude de cette hypothèse, d'aciduler le filtrat au moyen d'un acide quelconque pour provoquer la réaction :



qui se traduirait par la précipitation de benzyldioxytriazine. Or, nous n'avons jamais observé de précipitation dans ces conditions.

L'oxydation des sulfoxytriazines par les sels cuivriques semble donc ne pas conduire aux dioxytriazines. Du filtrat précédent débarrassé de l'excès d'ammoniaque par ébullition puis du cuivre par SH^2 , nous avons retiré un produit blanc à réaction acide contenant du soufre et de l'azote, mais en quantité insuffisante pour pouvoir l'étudier avec fruit.

TROISIEME PARTIE

A. Action de la soude sur les semicarbazones de quelques acides α cétoniques de la série aliphatique

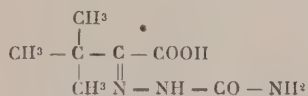
M. Bougault, en faisant agir la soude diluée sur les semicarbazones des acides α cétoniques avait constaté que généralement dans ces conditions, il se produit la soudure du reste aminé au carboxyle avec élimination d'eau, et que l'on obtient ainsi une dioxytriazine :



Mais dans la presque totalité des cas, les semicarbazones utilisées étaient celles d'acides α cétoniques de la série aromatique. Deux semicarbazones font exception, ce sont :

1° La semicarbazone de l'acide pyruvique qui précisément ne fournit en aucun cas de dioxytriazine.

2° La semicarbazone de l'acide triméthylpyruvique :



qui donne bien une dioxytriazine, mais la présence de trois groupements « méthyl », soudés sur le même atome de carbone initial contigu à la fonction cétone, peut considérablement modifier les propriétés de la semicarbazone en question. Aussi considérerons-nous ce cas comme une exception.

Il restait donc à savoir si les homologues de l'acide pyruvique en série aliphatique donneraient ou non des dioxytriazines sous l'action déshydratante de la soude.

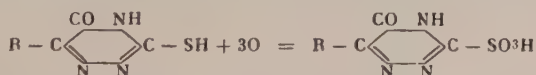
Nous avons traité à cet effet, par la soude diluée, les semicarbazones des acides suivants : méthylpyruvique, éthylpyruvique, propylpyruvique et isopropylpyruvique. Nous n'avons jamais obtenu de dioxytriazines par ce moyen.

B. Préparation indirecte de quelques nouvelles dioxotriazines

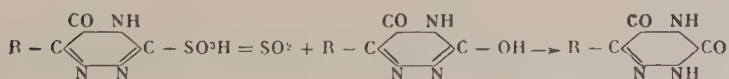
Pour obtenir ces dioxotriazines, nous avons suivi la méthode indiquée par L. Daniel (3), qui consiste à oxyder par l'hypobromite de sodium la sulfoxytriazine correspondant à la dioxotriazine que l'on se propose de préparer. C'est par cette méthode que L. Daniel a obtenu la méthyldioxotriazine, impossible à préparer autrement.

La transformation de la sulfoxytriazine en dioxotriazine s'explique au moyen d'une hypothèse qu'ont émise M. Bougault et L. Daniel, et qui est la suivante :

1° L'hypobromite de sodium agissant sur la sulfoxytriazine donne dans un premier temps un complexe sulfoné stable en présence d'un excès d'hypobromite.



2° Si l'on détruit l'excès d'hypobromite par un léger excès de bisulfite de sodium, l'acidulation du milieu réactionnel provoque la libération du complexe sulfoné, qui instable cette fois en milieu acide perd une molécule de SO_2 et fournit ainsi la forme énolique de la dioxotriazine, laquelle passe aussitôt sous forme cétonique :



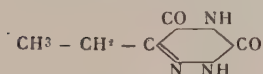
Le mode opératoire est le suivant : on délaie 5 grammes de sulfoxytriazine à traiter dans 50 cc. d'eau distillée, on neutralise au moyen de lessive de soude diluée en présence de phénol-phtaléine, puis on ajoute peu à peu de l'hypobromite de sodium en quantité légèrement supérieure à la quantité théoriquement nécessaire. A propos de chaque dioxytriazine, nous indiquerons la quantité d'hypobromite employée.

Cette addition d'hypobromite dégage une certaine quantité de chaleur, aussi doit-on refroidir le vase dans lequel on opère ; il suffit, pour y arriver, de l'agiter sous un courant d'eau froide. Lorsque tout l'hypobromite a été ajouté, le mélange est ordinairement coloré en jaune par l'excès de réactif ; on détruit cet excès par addition de bisulfite de sodium, puis on acidule à l'acide chlorhydrique.

Les dioxytriazines à poids moléculaire élevé précipitent immédiatement, on les sépare aisément par filtration sur plaque de Büchner ; celles à bas poids moléculaire ne précipitent point dans ces conditions. En ce cas, comme l'a indiqué Daniel, on distille à sec le mélange sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par l'alcool absolu, on filtre par succion énergique, et le filtrat est additionné de son volume d'éther pour précipiter la majeure partie du chlorure de sodium, qui a été dissous par l'alcool. Après une nouvelle filtration, on distille de nouveau à sec sous pression réduite, et le résidu est épuisé à chaud par le chloroforme. Par refroidissement, le chloroforme abandonne la dioxytriazine cristallisée.

Les dioxytriazines de la série aliphatique, tout au moins celles que nous avons eu l'occasion d'étudier, sont peu solubles dans l'eau à froid, mais beaucoup plus solubles à chaud, ce qui permet leur purification.

ETHYLDIOXYTRIAZINE



P.M. 141
P.F. = 152°

Elle se prépare en oxydant l'éthylsulfoxytriazine par l'hypobromite de sodium en observant les règles indiquées au paragraphe précédent. Nous avons toujours préparé notre hypobromite de sodium extemporanément en mélangeant parties égales des deux solutions suivantes :

Solution A :

Lessive de soude pure	65 cc.
Eau distillée	Q.S. 100 cc.

Solution B :

Brome pur	10 cc.
Bromure de potassium	50 gr.
Eau distillée	Q.S. 100 cc.

Nous avons exposé que pour transformer une molécule de sulfoxytriazine en dioxytriazine, trois atomes d'oxygène ou six atomes de brome sont théoriquement nécessaires.

Dans ces conditions, pour oxyder une molécule d'éthylsulfoxytriazine dont le poids moléculaire est 157, il faut employer 6 fois 80 grammes de brome, soit 480 grammes, soit encore 160 cc., étant donné que la densité de ce corps est très voisine de 3. Un gramme d'éthylsulfoxytriazine exigera donc pour sa transformation en éthyl-dioxytriazine une quantité de brome égale à : $\frac{160}{157}$ cc., soit sensiblement 1 cc.

On utilisera pour cette opération 25 cc. du réactif dont nous avons indiqué la formule. L'éthyl-dioxytriazine étant à bas poids moléculaire, se dissout facilement dans les solutions chlorhydriques même diluées ; par suite elle ne précipite pas lorsqu'ayant détruit l'excès d'hypobromite de sodium par un excès de bisulfite, on vient à aciduler le milieu à l'acide chlorhydrique. Il faut, comme nous l'avons rappelé au début de cette étude sur les dioxytriazines, évaporer à sec, reprendre par l'alcool, évaporer à

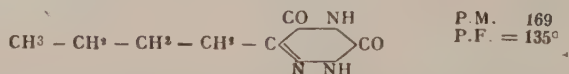
sec de nouveau et épuiser le résidu par le chloroforme chaud. Par refroidissement de celui-ci, la dioxytriazine cristallise. Pour obtenir de plus jolis cristaux, on reprend le produit brut par la plus petite quantité d'eau bouillante possible, on filtre et par refroidissement lent, l'éthyldioxytriazine cristallise.

Ce composé est fusible à 152° sans décomposition. Il est peu soluble dans l'eau froide, très soluble à chaud, soluble à froid dans les solutions chlorhydriques (c'est cette propriété qui l'empêche de précipiter lors de sa préparation, lorsqu'on vient à aciduler sa solution sodique par l'acide chlorhydrique) et les alcalis, peu soluble dans le chloroforme à froid, plus soluble à chaud.

Le dosage d'azote par le procédé Dumas nous a donné les chiffres suivants :

Poids de substance brûlée : 0,1455 g.		
	<i>Calculé</i>	<i>Trouvé</i>
Azote pour cent	29,78	29,85

BUTYLDIOXYTRIAZINE



Nous avons, pour obtenir ce produit, oxydé par l'hypobromite la butylsulfoxytriazine préparée elle-même à partir de la thiosemicarbazone de l'acide propylpyruvique.

Le poids moléculaire de la butylsulfoxytriazine étant de 169, un gramme de corps exigera, pour sa transformation en butyldioxytriazine, un volume de brome égal à :

$$\frac{160}{169} = 0 \text{ cc. } 94$$

Pour avoir un léger excès d'hypobromie, on utilisera 20 cc. du réactif dont nous avons précédemment indiqué la composition. Le mode opératoire est toujours le même. Après destruction de l'excès d'hypobromite de sodium par le bisulfite, l'acidulation chlorhydrique provoque au bout de quelques instants la précipitation de la butyldioxytriazine sous forme de paillettes blanches,

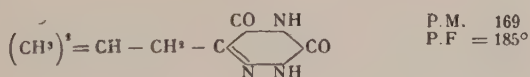
Afin d'éviter d'employer un trop grand excès d'acide chlorhydrique, qui peut entraver complètement la précipitation de la dioxytriazine, on ajoute celui-ci de la manière suivante : après addition de bisulfite à la liqueur, on ajoute quelques gouttes de phénolphtaléine, qui vire au rouge puisqu'on est en milieu alcalin ; on neutralise par addition d'acide chlorhydrique, puis après virage de la phtaléine on ajoute encore 1 cc. d'acide chlorhydrique pur par gramme de sulfoxytriazine mise en réaction.

La précipitation est complète au bout d'une demi-heure ; le produit est recueilli sur plaque de Büchner, puis recristallisé dans l'eau. Il constitue des paillettes blanches, et fusibles à 135° sans décomposition.

La recherche du soufre est négative et des dosages d'azote pratiqués par microanalyse ont donné des chiffres suivants :

	<i>Calculé</i>	<i>Trouvé</i>
Azote pour cent	24,85	24

ISOBUTYLDIOXYTRIAZINE



Elle se prépare à partir de l'isobutylsulfoxytriazine et le mode opératoire est en tous points identique à celui suivi pour obtenir la butyldioxytriazine. Les quantités d'hypobromite sont les mêmes.

Ce produit constitue des petits cristaux blancs peu solubles dans l'eau à froid, plus solubles à chaud. Les solubilités dans les divers solvants organiques sont sensiblement les mêmes que celles des autres dioxytriazines décrites.

Le point de fusion est de 185°.

CONCLUSIONS

Les recherches que nous venons d'exposer nous ont conduit à admettre les résultats suivants :

1° Les semicarbazones d'acides α cétoniques ou de leurs esters peuvent se préparer à partir des oximes de ces mêmes acides. Pour les acides à bas poids moléculaires, ces réactions présentent l'avantage de partir d'une matière première facile à obtenir en observant les précautions indiquées par Locquin.

2° On passe de la même façon des oximes aux thiosemicarbazones en employant le mode opératoire que nous avons décrit.

3° Les semicarbazones des acides α cétoniques de la série aliphatique ne se déshydratent pas sous l'action de la soude pour donner des dioxytriazines, tout au moins pour les homologues immédiats de l'acide pyruvique.

4° Par contre, les thiosemicarbazones correspondantes se cyclisent avec la plus grande facilité et fournissent des sulfoxytriazines avec des rendements excellents, que l'on opère à froid ou à chaud.

5° Ces sulfoxytriazines traitées par l'hypobromite de sodium donnent les dioxytriazines, avec des rendements médiocres pour les premiers termes, plus acceptables cependant lorsqu'augmente le nombre des atomes de carbone.

6° Enfin, au cours de nos recherches, nous avons préparé et décrit les composés suivants qui n'avaient pas encore été obtenus :

Semicarbazone du méthylpyruvate d'éthyle :	
$C^7H^{13}O^3N^3$	PF = 144°
Thiosemicarbazone du méthylpyruvate d'éthyle :	
$C^7H^{13}O^2N^3S$	PF = 105°
Thiosemicarbazone de l'éthylpyruvate d'éthyle :	
$C^8H^{15}O^2N^3S$	PF = 99°
Thiosemicarbazone de l'acide propylpyruvique :	
$C^7H^{13}O^2N^3S$	PF = 118°
Thiosemicarbazone de l'acide isopropylpyruvique :	
$C^7H^{13}O^2N^3S$	PF = 150°
Ethylsulfoxytriazine :	
$C^5H^7ON^3S$	PF = 165°
Butylsulfoxytriazine :	
$C^7H^{11}ON^3S$	PF = 143°
Isobutylsulfoxytriazine :	
$C^7H^{11}ON^3S$	PF = 182°
Propylsulfoxytriazine :	
$C^6H^9ON^3S$	PF = 149°
Ethyldioxytriazine :	
$C^5H^7O^2N^3$	PF = 152°
Butyldioxytriazine :	
$C^7H^{11}O^2N^3$	PF = 135°
Isobutyldioxytriazine :	
$C^7H^{11}O^2N^3$	PF = 185°

Vu : *Le Président de la Thèse,*
J. BOUGAULT.

Vu : *Le Doyen,*
A. DAMIENS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) BOUGAULT (J.). — *J. Pharm. Chim.* [7], 1915, **44**, 5. — *An. Chim. Phys.* [9], 1916, **5**, 317.
 - 2) BOUGAULT (J.). — *C.R.*, 1914, **150**, 83, 631.
 - 3) DANIEL (L.). — *Thèse Doct. Univers.* (Pharmacie), Paris, 1928.
 - 4) ZELINSKY (N.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1897, **30**, 1541.
 - 5) LOCQUIN (R.). — *Thèse Doct. Sciences*, Paris, 1904.
 - 6) INGLIS (K. H.) et ROBERTS (K. C.). — *Synthèses organiques*, p. 7. Traduction Française de Fourneau et Palfray. Editeurs : Masson et C^{ie}, Paris, 1935.
 - 7) MARQUIS (R.), FREUNDLER (P.), DUPONT (J.). — *Manuel de Travaux Pratiques de Chimie organique*, 2^e éd. Editeurs : Hachette et C^{ie}, Paris, 1908.
 - 8) FREUND (M.) et IMGART (H.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1895, **28**, 948.
 - 9) FREUND (M.) et SCHANDER (A.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1896, **29**, 2501.
 - 10) LOCQUIN (R.). — *Bull. Soc. Chim.* [3], 1904, **31**, 758.
 - 11) NEUBERG (C.) et NIEMANN (W.). — *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1902, **35**, 2049.
 - 12) HARLAY (V.). — *Thèse pharm. Sup.*, Paris, 1935.
-

